

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT Rec'd PCT/PTO 27 SEP 2004

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 96099 a/se	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03097	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25.03.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26.03.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K35/78		
Anmelder LICHTWER PHARMA AG et al.,...		


- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20.10.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.06.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Stoltner, A Tel. +49 89 2399-8408



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-13 eingegangen am 13.05.2004 mit Schreiben vom 13.05.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/03097**

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-13 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-13 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-13 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

ad section V:

- 1a) Die vorliegende Anmeldung betrifft die Verwendung von Hypericum perforatum (Johanneskraut) und/oder Ginkgo biloba (Ginkgo) und/oder Crocus sativus (Safran) und/oder Panax Ginseng (Ginseng) zur Behandlung von Schizophrenie (siehe Hauptanspruch 1).
 - 1b) Trotz bestehender Übergangsformen und Mischzuständen in der Symptomatik der Schizophrenie und der Depression ist die Erkrankung der Schizophrenie als klassische **Geisteskrankheit** zur Depression als klassische **Gemütskrankheit** zu unterscheiden. Ein wissenschaftlich anerkannter Beleg hierfür ist in der ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) zu sehen, wo Schizophrenie von den ebenfalls klassifizierten Erkrankungen wie Demenz und Depression abgegrenzt wird. Somit muß zwischen einer Indikation von Substanzen bei Schizophrenie und einer Indikation von Substanzen bei Depression unterschieden werden.
 - 2). Unter diesem Aspekt muß der im schriftlichen Bescheid genannte Stand der Technik, der die Behandlung/Prophylaxe von depressiven Erkrankungen oder von Demenz betrifft, neu überdacht werden:
- ✓ D1, EP-A-1 034 782, bezieht sich auf die Behandlung von Depression, welche sich wie oben bereits dargelegt, als eine psychiatrische Erkrankung anderer Genese von der Schizophrenie unterscheidet.
 - ✓ D2, US-A-6 083 932, offenbart einen Extrakt aus Ginseng (HT1001) zur Behandlung von Erkrankungen, welche unter den Oberbegriff "Demenz" fallen, des weiteren auch zur Behandlung von Parkinson, Aufmerksamkeit-Defizit-Syndrom, Schlaganfall und Depressionen. Jedoch fallen diese Erkrankungen laut ICD-10-Klassifizierung nicht unter die Geisteskrankheit "Schizophrenie" und folglich auch in den Umfang der vorliegenden Anmeldung.
 - ✓ D3, WO-A-0 004 912, bezieht sich auf die Verwendung eines Ginseng-Extraktes zur Behandlung der Demenz, wobei speziell auf die Verbesserung des Lernens und des Gedächtnisses hingewiesen wird. Jedoch ist die Schizophrenie als eigenständige Krankheit von der Demenzerkrankung klar abgegrenzt.

- ✓ D4, WO-A-9 966 914, offenbart eine Kombination aus Hypericum und L-Carnitin zur Prophylaxe/Behandlung von Angstzuständen oder Depression, was entgegen der obigen Erläuterungen nicht in den Umfang der vorliegenden Anmeldung fällt.
- ✓ D5, WO-A-9 940 905, offenbart die Verwendung von Hyperforin und hyperforinhaltigen Extrakten zur Behandlung/Prophylaxe von Demenzerkrankungen. Die Verwendung bei Schizophrenie wird hier weder gelehrt noch nahegelegt.
- ✓ D6, EP-A-559⁹ 307, bezieht sich auf einen Hypericum-Extrakt mit erhöhtem Hyperforin-Gehalt zur Anwendung als psychovegetativ und antidepressiv wirksames Arzneimittel. Bei der vorliegend beanspruchten Anwendung bei Schizophrenie handelt es sich jedoch **nicht** um eine psychovegetativ bedingte Störung oder Depression.
- ✓ D7, WO-A-0 002 455, offenbart die spezielle Wirkung von Hypericin auf die Blockierung von Calcium-Kanälen des T-Typs, was bei der Behandlung von Depressionszuständen von Bedeutung ist, jedoch nicht unter die Behandlung von Schizophrenie fällt, da die Schizophrenie auch nicht zu dem Erkrankungstyp gehört, der mit T-Typ Ca-Antagonisten behandelt wird.
- ✓ D8, DE-A-3 338 995, bezieht sich auf die Verwendung von Bilobalid zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des Gehirns, welche mit pathologischen Änderungen der Myelinschicht der Nervenfasern einhergehen. Bei der Schizophrenie handelt es sich jedoch **nicht** um eine degenerative Erkrankung des Gehirns oder des Nervensystems.
- 3). In Hinblick der oben angeführten Dokumente muß nun festgestellt werden, daß der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung vom Stand der Technik weder gelehrt noch sonst irgendwie nahegelegt wird. Die Erfordernisse der Art. 33(2) und 33(3) des PCT sind somit erfüllt.

Internationale Anmeldung PCT/EP2003/003097
Lichtwer Pharma AG

96099 m6/ng
13.05.04

Geänderte Patentansprüche

1. Verwendung von *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) and/oder *Ginkgo biloba* (Ginkgo) and/oder *Crocus sativus* (Safran) and/oder *Panax ginseng* (Ginseng) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schizophrenie.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Pflanze, Pflanzenteile, getrocknete Pflanze oder Pflanzenteile, Extrakte, Extraktfraktionen, Reinstoffe and deren Derivate and Salze aus der Pflanze verwendet werden.
3. Verwendung gemäß einem der vorherigen Ansprüche wobei der verwendete Extrakt ein alkoholischer, alkoholisch-wässriger Auszug mit primären, sekundären and tertiären Alkoholen der Reihe C1-C5, vorzugsweise Methanol and Ethanol ist, in der Zusammensetzung von Alkohol/Wasser zwischen 100/0 bis 30/70, vorzugsweise 80/20 bis 50/50.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei diese in einem ein and mehrstufigen Herstellverfahren hergestellt sind.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der verwendete Johanniskraut-Extrakt folgende Gehalte an Inhaltsstoffen: 0,01 - 2 % Hypericine, 0,01 - 30 % Hyperforine, 2 - 35 % Flavonoide, vorzugsweise 0,10 - 0,40 % Hypericine and 1 - 6 % Hyperforine aufweist.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Ginkgo-Extrakt folgende Gehalte and Inhaltsstoffen: 20 - 30 Gew. % Flavonglycoside, zusammen 2 - 8 Gew. % der Ginkgolide, besonders bevorzugt 23 - 27 % Flavonglycoside and 5 - 7 Gew. % Ginkgolide aufweist.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Safran-Extrakt die Inhaltsstoffe α -, β -Pinen, 1,8-Cineol, Crocin, Picrocrocin sowie ggf. dessen Abbauprodukt Safranal, besonders bevorzugt in folgenden Konzentrationen: 5 - 10% Pinene and Cineol, 4 - 10% Picrocrocin and/oder 2 - 6% Safranal aufweist.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Ginsengwurzel-Extrakt die Inhaltsstoffe u.a. Triterpensaponine (Ginsenoside/Ginsenoide), Sesquiterpene and Polyacetylene, besonders bevorzugt in folgenden Konzentrationen: 3 - 9% Ginsenoide aufweist.

9. Verwendung gemäß einem der vorherigen Ansprüche wobei die Verwendung in Form von flüssigen, halbfesten and festen Darreichungsformen, insbesondere Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Brausetabletten, Brausegranulat, Kautabletten, Suppositorien erfolgt.

10. Verwendung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Tagesdosis der Extrakte 300 - 2700 mg in bis zu drei Einzeldosierungen am Tag, vorzugsweise 750 - 1500 mg in 1-2 Einzeldosierungen am Tag, im Falle von Johanniskraut-Extrakt ist.

11. Verwendung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Tagesdosis der Extrakte 50 mg - 1000 mg Extrakt im Falle von Gingko biloba, Crocus sativus and Panax ginseng ist.

12. Kombinationspräparat, enthaltend Johanniskraut, Gingko, Safran and/oder Ginseng sowie als weitere Komponente ein Psychopharmaka gegen Schizophrenie zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung von Schizophrenie.

13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 in der Add-on Therapie in Kombination mit Psychopharmaka zur Behandlung der Schizophrenie, insbesondere Neuroleptika, insbesondere aus der Gruppe der klassischen Neuroleptika wie Haloperidol, Benperidol, Chlorprotixen, Flupentixol, Fluphenazin, Perazin, Perphenazin, Thioridazin, atypischen Neuroleptika, insbesondere Clozapin, Olanzapin, Seroquel, Sertindol, sowie andere zur Behandlung der Schizophrenie geeignete Psychopharmaka.